

ÄKILLISEN LUKINKALVONALAISEN VERENVUODON VAIKUTUS VERIHIUTALEIDEN MÄÄRÄÄN

Alfred Sarno

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen ja biotieteiden yksikkö

Maaliskuu 2018

Tampereen yliopisto

Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta

Anestesiologia ja tehohoito

LK Alfred Sarno:

Äkillisen lukinkalvonalaisen verenvuodon vaikutus verihiutaleiden määrään

Kirjallinen työ, 20 s.

Ohjaajat: Anne Kuitunen, Annukka Vahtera

Maaliskuu 2018

Avainsanat: viivästynyt aivojen hapenpuute, valtimoiden supistustila, verihiutaleet, veren hyytyminen

Lukinkalvonalainen verenvuoto on korkean kuolleisuuden sairaus, josta toipuneet jäävät usein pysyvästi vammautuneeksi. Sairauden vakavuus johtuu suurelta osin viivästyneestä iskeemisestä aivovauriosta. Viivästynyt aivojen iskeeminen vaurio on aivojen hapenpuute, joka kehittyy viikon tai kahden kuluttua varsinaisesta vuodosta. Ilmiön aiheuttajat ovat huonosti tunnettuja, mutta yksi näistä on suurten aivovaltimoiden voimakas supistustila, vasospasmi. Eräs mahdollinen aivovaltimoiden vasospasmin edesauttava tekijä on veren kohonnut hyytymistäipumus, joka puolestaan saattaa perustua osin tavallista korkeampaan verihiutaleiden pitoisuuteen veressä. Tutkimuksen tavoite oli selvittää verihiutaleiden määrän muutoksen vaikutusta kliinisesti todetun aivovaltimoiden vasospasmin ilmaantuvuuteen.

Kyseessä oli takautuva tutkimus. Tutkimuksen potilasaineistona olivat 447 lukinkalvonalaiseen verenvuotoon sairastunutta aikuista, jotka hoidettiin Tampereen yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2010 - 2014. Potilaat jaettiin aivovaltimoiden vasospasmin suhteen kahteen ryhmään: sairastuneisiin ja sairastumattomiin. Ryhmiä verrattiin keskenään sairaalajakson aikana mitattujen verihiutaleiden määrien suhteen.

Kliininen aivovaltimoiden vasospasmi todettiin 90:llä potilaalla. Heillä mitattiin korkeimmat verihiutalemäärät sekä suurimmat poikkeamat verihiutalemäärien käyttäytymisessä hoitojakson kuluessa. Kuitenkin potilaat toipuivat paremmin, jos heidän verihiutalemäärät olivat korkeammat hoitojakson ensimmäisen 1,5 viikon kuluessa. Tämän ajanjakson jälkeen korkeat verihiutalemäärät liittyivät huonompaan toipumiseen.

Tutkimuksen tulokset osoittivat, että verihiutalemäärät vaihtelevat lukinkalvonalaisen verenvuodon jälkeen. Vuodon jälkeiseen aivovaltimoiden vasospasmiin ja mahdollisesti myöhään ilmaantuvaan aivoiskemiaan saattaa liittyä korkeammat verihiutalemäärät, mutta lisäselvitys on paikallaan tarkemmilla viivästyneen aivoiskemian diagnoosikriteereillä.

SISÄLLYS

1. Johdanto	4
2. Tutkimusmetodi	6
2.1 Aineisto	6
2.2 Menetelmät	6
3. Tulokset	9
3.1 Potilaiden perusominaisuudet	9
3.2. Potilaiden toipuminen	13
3.3 Verihiutaileiden määrän muuttuminen	14
4. Pohdinta	20
Lähteet	25

1 JOHDANTO

Lukinkalvonalainen verenvuoto (SAV, subaraknoidaalivuoto) on vakava sairaus, johon sairastuu Suomessa vuosittain lähes 400 henkilöä. Potilaista noin 25 % menehtyy jo ennen hoitoon ehtimistä, ja sairaudesta toipuneille jää usein eriasteisia neurologisia oireita. (1) Sairauden ilmaantuvuus on ollut laskussa, mahdollisesti tupakoinnin vähenemisen vuoksi (2). Tärkein toipumista huonontava tekijä on viivästynyt aivoiskemia (DCI, delayed cerebral ischaemia). Se liittyy jopa 30 %:ssa tapauksista kuolemaan tai huonoon toipumiseen. (3)

Viivästyneen aivoiskemian taustalla on monimuotoinen aiheuttajien kirjo (aivovaltimoiden vasospasmi, uusintavuoto, pullistuman kirurgisesta hoidosta aiheutunut iskemia, kohonnut kallonsisäinen paine, mikroverenkierron supistustila, mikroembolia, veri-aivoesteen häiriöt, aivokuoren laajeneva vaimentuma, vuotoa ympäröivän kudoksen iskemia) ja ilmiön tarkka mekanismi on edelleen epäselvä. (4) Suurten aivovaltimoiden supistumista, vasospasmiä, on pidetty tärkeimpänä viivästyneen aivoiskemian aiheuttajana; pitkään nämä kaksi ilmiötä nähtiin käytännössä toistensa synonyymeinä. Paikallinen aivovaltimoiden supistuminen on nähtävissä verisuonten varjoainekuvauksessa seitsemäntenä päivänä lukinkalvonalaisesta vuodosta 30 - 70 %:lla potilaista. (5, 6) Kuitenkin vain 50 % verisuonten varjoainekuvauksessa havainnoituun aivovaltimoiden vasospasmiin sairastuneista saa viivästyneen aivoiskemian (7).

On esitetty, että yksi viivästynyttä aivojen iskemiaa ja aivovaltimoiden vasospasmiä edesauttava patologinen ilmiö olisi voimistunut veren hyytymistaipumus. Verihiutaleiden määrä on yksi veren hyytymistaipumusta kuvaava tekijä; verihiutaleiden viitearvoista poikkeavat pitoisuudet saattavat liittyä huonompaan ennusteeseen.

Niikawa ym. (8) tutkivat verihiutalemäärien yhteyttä aivoverisuonten supistustilaan 103:lla lukinkalvonalaiseen verenvuotoon sairastuneella potilaalla. Vuoto syntyi etummaisen aivoverenkierron pullistuman puhkeamisen seurauksena. Verihiutalemäärät olivat merkittävästi korkeammat aivovaltimoiden vasospasmiin sairastuneilla koko seurannan aikana; päivien väliset erot olivat välillä $65 - 94 \times 10^9/l$ (p-arvot välillä 0,000 - 0,01). Tutkijat myös havaitsivat, että verihiutaleet laskivat pian leikkauksen jälkeen, minkä jälkeen nousivat seuraavan kahden viikon ajan. Nousu kääntyi uudelleen laskuun aivovaltimoiden vasospasmin suhteen oireisilla päivinä 22-

28 ja oireettomilla päivinä 18-21.

Hirashima ym. (9) tutkivat takautuvasti äkillisen lukinkalvonalaisen verenvuodon jälkeistä aivovaltimoiden vasospasmia 100:n potilaan joukolla. Kuvantamisessa ja verenkuvassa näkyviä tekijöitä suhteutettiin aivovaltimoiden vasospasmin ilmaantumiseen. Muiden verenkuvan muuttujien ohessa, verihiutalemäärät rekisteröitiin päivittäin 21 ensimmäisen sairausvuorokauden ajan. Tutkijat havaitsivat, että potilaiden verihiutalemäärät alkuun laskevit, kääntyivät tämän jälkeen nousuun – ylittäen ensimmäisen päivän arvon – ja lopuksi kääntyivät uudelleen laskuun. Lisäksi havaittiin, että verihiutaleiden laskiessa enemmän kuin 30 %:a ensimmäisen päivän arvosta, aivovaltimoiden vasospasmiin sairastuttiin todennäköisemmin; siten, että sairastuneiden joukossa tämän suuruinen verihiutaleiden määrän väheneminen oli 52,5 %:lla potilaista, kun aivovaltimoiden vasospasmiin sairastumattomien joukossa laskua oli 30 %:lla potilaista (p-arvo 0.0359).

Schebesch ym. (10) tutkivat 88:n äkilliseen lukinkalvonalaiseen vuotoon sairastuneen potilaan verihiutalemääriä 10 vuorokauden ajan. Verihiutaleet laskivat muutaman ensimmäisen päivän ajan, saavuttivat matalimman tasonsa ja kääntyivät nousuun. Minkäänlaista yhteyttä verihiutalemäärien ja viiveellä kehittyvän iskemian välillä ei havaittu, vaikka huomioitiin varhainen kliininen tila (Hunt & Hess). Tutkijat spekuloidivat tämän ja Hirashiman tutkimusryhmän tulosten ristiriidan johtuvan mahdollisesta geneettisestä eroavaisuudesta; Hirashiman ym. potilaat olivat pääasiassa aasialaisia, ja Schemeschin ym. potilaat eurooppalaisia.

Aggarwal ym. (11) tarkastelivat lukinkalvonalaiseen verenvuotoon sairastuneiden potilaiden verihiutaleiden ja aivovaltimoiden vasospasmin yhteyttä. Tutkimus suoritettiin Intiassa 73:n potilaan joukolla. Verihiutaleet mitattiin vuodon jälkeisinä päivinä 1, 3, 5, 7, 9, 11 ja 14. Tulokset osoittivat, että verihiutaleiden mediaani oli matalampi aivovaltimoiden vasospasmiin sairastuneilla kuin siihen sairastumattomilla (verihiutalemäärien muutosten ero; p-arvo < 0.001). Lisäksi aivovaltimoiden vasospasmiin sairastuttiin useammin, kun verihiutaleita oli alle $150 \times 10^9/l$, erityisesti päivinä 1 ja 7. Yli 20 %:n lasku verihiutaleissa ensimmäisestä mittauksesta päivinä 5-9 ennusti jopa viisinkertaista riskiä sairastua aivovaltimoiden vasospasmiin. Verihiutalemäärien muutokset vastasivat yleisesti edellisten tutkimusten havaintoja.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää SAV-potilaiden verihiutaleiden käyttäytymistä ja tämän mahdollista yhteyttä kliinisesti havaittuun aivovaltimoiden vasospasmin ilmaantuvuuteen ja kliiniseen toipumiseen verenvuodosta.

2 TUTKIMUSMETODI

2.1 Aineisto

Tutkimukseen otettiin mukaan kaikki vuosina 2010 – 2014 Tampereen yliopistollisessa sairaalassa hoidetut äkilliseen lukinkalvonalaiseen verenvuotoon sairastuneet aikuiset potilaat. Lukinkalvon alainen verenvuoto varmennettiin aivojen tietokonekuvantamisella. Potilasjoukosta suljettiin pois lukinkalvon alaiset verenvuodot, jotka olivat mahdollisesti trauman tai leikkauksen aiheuttamia. Lisäksi suljettiin pois potilaat, joilla oli merkittävä aivojen sisäinen verenvuoto (ICH, intracerebral haemorrhage). Potilaan sairastuttua uuteen lukinkalvonalaiseen verenvuotoon kotiutumisensa jälkeen, uutta sairaalajaksoa käsiteltiin uutena potilaana.

2.2 Menetelmät

Aivovaltimoiden vasospasmi todettiin neurokirurgin toimesta potilaan kliinisen kuvan perusteella. Vasospasmiksi tulkittiin vuodon jälkeiset tajunnantason häiriöt, halvausoireet ja puhevaikeudet sillä edellytyksellä, ettei muuta selittävää syytä löytynyt joko kuvantamisesta (esimerkiksi aivo-selkäydinnesteen kiertohäiriö tai toimenpidekomplikaationa syntynyt muutos) tai potilaan kliinisestä tilasta (esimerkiksi aivokalvotulehdus tai muu vakava infektio). Epäselvät tapaukset luokiteltiin ”ei vasospasmiä”-ryhmään.

Potilaiden jokaisen hoitovuorokauden varhaisimmat veren verihiutalemäärät haettiin Fimlabin tietokannasta. Muut tiedot kerättiin sähköisestä sairauskertomusjärjestelmästä (Miranda), tehohoidon tietojärjestelmästä (Clinisoft) sekä neurokirurgisesta SAV-potilaiden rekisteristä. Tietojen keräämiseen oli Pirkanmaan sairaanhoitopiiriin suostumus (R15508S).

Seuraavat muuttujat analysoitiin: ikä, sukupuoli, tupakointi, alkoholin suurkulutus, verenpainetauti, diabetes sekä suvussa esiintynyt äkillinen lukinkalvonalainen verenvuoto. Seuraavien lääkeaineiden sairastumista edeltänyt käyttö otettiin analyysiin mukaan: varfariini, klopidooreli, asetyylisalisyylihappo, statiinit sekä verenpainelääkkeet. Vuodon suhteen otettiin mukaan seuraavat tekijät: aivovaltimo, jossa puhjennut pullistuma sijaitsi, vuodon vaikeusasteen Fisher-asteikon mukaisesti (Taulukko 1), potilaan varhainen kliininen tilanne Hunt and Hess –asteikon (Taulukko 2) mukaisesti. Potilaan toipumisen arvioinnissa käytettiin aivovaltimoiden vasospasmin kliinistä ilmaantuvuutta, teho- ja sairaalahoitoaika, Glasgow Outcome Scale -asteikkoa (GOS, Taulukko 3), Karnofskyn suorikykyasteikkoa (Karnofsky Performance Status Scale, Taulukko 4) sekä Modified Rankin Scale –pisteystystä (Taulukko 5).

Tilastanalyysi suoritettiin SPSS-ohjelmiston avulla. Parametrisista testeistä käytettiin t-testiä. Ei-parametrisista testeistä käytettiin Mann-Whitney U-testiä. Parametriset tulokset ilmaistiin keskiarvona ja keskihajontana, ei-parametriset mediaanina ja kvartiilivälinä.

Taulukko 1 (12) Lukinkalvon alaisen verenvuodon laajuuden arviointi.

Fisher-pisteitys	Selitys
1	Ei vuotoa SA-tilassa, ei vuotoa aivokammioissa
2	Diffuusi tai paikallinen, ohut (< 1 mm) SAV, ei vuotoa aivokammioissa
3	Diffuusi tai paikallinen, paksu (> 1 mm) SAV, ei vuotoa aivokammioissa
4	Diffuusi tai paikallinen, ohut (< 1 mm) SAV, vuotoa aivokammioissa tai aivokudoksessa

SA = Subaraknoidaali, eli lukinkalvon alainen; SAV = Subaraknoidaalivuoto.

Taulukko 2 (12) Varhaisen kliinisen tilan arviointi.

Hunt & Hess-pisteitys	Selitys
1	Ei oireita tai lievä päänsärky ja lievä niskajäykkyys

2	Keskivaikea tai vaikea päänsärky, niskajäykkyys, ei neurologisia häiriöitä paitsi aivohermon toimimattomuus
3	Väsymys, sekavuus, korkeintaan vähäinen neurologinen häiriö
4	Tajuttomuus, keskivaikea tai vaikea toispuolihalvaus, mahdollisesti aikainen ojennusvaste sekä vegetatiivisia oireita
5	Syvä tajuttomuus, ojennusvaste, kuoleva olemus

Taulukko 3 (13) Varhainen toimintakyvyn arviointi.

GOS-pisteytys	Selitys
1	Kuolema
2	Pysyvä vegetatiivinen tila
3	Vaikeasti vammautunut
4	Kohtalaisesti vammautunut
5	Hyvä toipuminen

GOS = Glasgow Outcome Scale

Taulukko 4 (14) Suorituskyvyn arviointi.

Karnofsky Performance Status Scale		
Potilas kykenee jatkamaan tavallista elämää ja työntekoa; ei vaadi erityistä huolenpitoa.	100	Ei vaivoja, ei todisteita sairaudesta. Kykenee jatkamaan tavallista toimintaa; pieniä merkkejä sairaudesta tai oireita.
	90	Tavallista toimintaa, mutta vaatii pientä ponnistelua; joitakin merkkejä sairaudesta tai oireita.
	80	Huolehtii itsestään, muttei kykene jatkamaan tavallista elämää tai tekemään töitä.
Ei kykene työntekoon; kykenee kuitenkin elämään kotona ja huolehtimaan suurimmasta osasta henkilökohtaisista tarpeistaan; vaatii vaihtelevan määrän tukea.	70	Vaatii ajoittaista tukea, mutta kykenee huolehtimaan suurimmasta osasta henkilökohtaisista tarpeistaan.
	60	Vaatii huomattavaa tukea ja tiheää lääketieteellistä hoitoa.
	50	Vammautunut; vaatii erityistä tukea ja hoitoa.
Ei kykene huolehtimaan itsestään; vaadittu hoito laitos- tai sairaalatasoista; sairaus saattaa olla	40	

nopeasti etenevä.

30	Vakavasti vammautunut; vaatii sairaalahoitoa, mutta kuolemanriski ei välitön.
20	Todella sairas; vaatii peruselintoimintoja tukevaa hoitoa.
10	Kuoleva; kuolemaan johtava tila, joka etenee nopeasti.
0	Kuollut

Taulukko 5 (15) Kliinisen toipumisen arviointi.

Modified Rankin Scale	
0	Ei oireita.
1	Ei merkittävää vammautumista; kykenee jatkamaan kaikkea normaalia toimintaa muutamista oireista huolimatta.
2	Lievä vammautuminen; kykenee huolehtimaan omista asioistaan itse, muttei kykene jatkamaan kaikkea toimintaa normaalisti
3	Keskivaikea vammautuminen; vaatii jotakin tukea, mutta kävelee täysin itse.
4	Keskivaikea-vaikea vammautuminen; ei kykene huolehtimaan kaikista ruumiillisista tarpeistaan, eikä kävelemään ilman apua
5	Vaikea vammautuminen; vaatii ympärivuorokautista hoitoa ja huomiota, vuoteenoma, pidätyskyvytön.
6	Kuollut

3 TULOKSET

3.1 Potilaiden perusominaisuudet

Tutkimukseen valikoitui 447 potilasta, joiden keski-ikä oli 57,6 vuotta; heistä 131 olivat miehiä ja 193 naisia. Aivovaltimoiden vasospasmin selvittelystä löytyi tieto 414 potilaalla; siihen sairastumattomia oli 324, siihen sairastuneita 90. Sairastumattomista oli miehiä 131 (40,4 %) ja

naisia 193 (59,6 %). Sairastuneista oli miehiä 35 (38,9 %) ja naisia 55 (61,1 %). Sairastumattomien ikä oli 57,7 vuotta (keskihajonta 13,1) ja sairastuneiden 55,5 vuotta (keskihajonta 11,7). Sairastumattomista runsasta alkoholin käyttöä oli 45:llä (13,9 %) potilaalla, sairastuneista 15:llä (16,9 %) potilaalla. Sairastumattomista 134 (41,4 %) potilasta tupakoi, sairastuneista 40 (44,4 %). Sairastumattomista 14 (4,3 %) potilasta käytti varfariinia, sairastuneista 2 (2,2 %). Sairastumattomista 27 (8,3 %) potilasta käytti asetyylisalisyylihappoa, sairastuneista 4 (4,4 %). Sairastumattomista 2 (0,6 %) potilasta käytti klopido greelia, sairastuneista 1 (1,1 %). Sairastumattomista 122:lla (37,7 %) potilaalla oli verenpainetauti, sairastuneista 33:lla (36,7 %). Sairastumattomista 104 (32,1 %) potilasta käytti verenpainelääkitystä, sairastuneista 21 (23,3 %). Sairastumattomista 39 (12,0 %) potilasta käytti statiineja, sairastuneista 7 (7,8 %). Sairastumattomista 16:lla (4,9 %) potilaalla oli diabetes, sairastuneista 1:llä (1,1 %). Sairastumattomista 41:n (12,7 %) potilaan suvussa oli aiemmin tapahtunut aivoaltimopullistuman puhkeamisen seurauksena syntyvä lukinkalvon alainen verenvuoto, sairastuneista tämä oli tapahtunut 9:llä (10,3 %) potilaalla. Minkään analysoidun muuttujan suhteen aivoaltimoiden vasospasmiin sairastuneet eivät poikenneet tilastollisesti siihen sairastumattomista (p-arvoja ei ilmoiteta). (Taulukko 6)

Taulukko 6 Lukinkalvonalaiseen verenvuotoon sairastuneiden sukupuoli, ikä ja mahdolliset riskitekijät. Potilaat luokitettu kliinisen aivoaltimoiden vasospamin mukaisesti.

		Aivoaltimoiden vasospasmi			
		Ei (n = 324; 78,3 %)		Kyllä (n = 90; 21,7 %)	
		n	%	n	%
Sukupuoli	M	131	40.4	35	38.9
	N	193	59.6	55	61.1
Ikä vuosina (keskiarvo, keskihajonta)		57.70 13.1		55.50 11.7	
Alkoholin suurkulutus		45	13.9	15	16.9
Tupakointi		134	41.4	40	44.4
Varfariini		14	4.3	2	2.2
Asetyylisalisyylihappo		27	8.3	4	4.4
Klopido greeli		2	0.6	1	1.1
Verenpainetauti		122	37.7	33	36.7
Verenpainelääkitys		104	32.1	21	23.3
Statiinit		39	12.0	7	7.8

Diabetes	16	4.9	1	1.1
aSAV lähisuvussa	41	12.7	9	10.3

Kliiniseen aivovaltimoiden vasospasmiin sairastumattomista 104:n (32,1 %) potilaan puhjennut aivovaltimopullistuma sijaitsi arteria communicans anteriorissa, 27:n (8,3 %) arteria communicans posteriorissa, 23:n (7,1 %) arteria basilariksessa, 36:n (11,1 %) arteria corotis internassa, 85:n (26,2 %) arteria cerebri mediassa, 29:n (9,0 %) jossakin muussa anteriorisen aivoverenkierron valtimossa, 14:n (4,3 %) jossakin muussa posteriorisen aivoverenkierron valtimossa, 3:n (0,9 %) potilaan arteria vertebraliksessa, 2:n (0,6 %) jossakin muualla ja 1:n (0,3 %) potilaan pullistuman sijainnista ei ollut tietoa. Kliiniseen aivovaltimoiden vasospasmiin sairastuneista 31:n (34,4 %) potilaan puhjennut aivovaltimopullistuma sijaitsi arteria communicans anteriorissa, 5:n (5,6 %) arteria communicans posteriorissa, 5:n (5,6 %) arteria basilariksessa, 11:n (12,2 %) arteria corotis internassa, 25:n (27,8 %) arteria cerebri mediassa, 6:n (6,7 %) jossakin muussa anteriorisen aivoverenkierron valtimossa, 4:n (4,4 %) jossakin muussa posteriorisen aivoverenkierron valtimossa, 1:n (1,1 %) arteria vertebraliksessa. 2:n (2,2 %) potilaan pullistuman sijainnista ei ollut tietoa. Puhjenneen valtimopullistuman sijainnin suhteen aivovaltimoiden vasospasmiin sairastuneet eivät poikenneet tilastollisesti siihen sairastumattomista (p-arvoja ei ilmoiteta). (Taulukko 7)

Taulukko 7 Pohjenneen valtimopullistuman sijainti. ACoA = arteria communicans anterior; ACoP = arteria communicans posterior; BA = arteria basilaris; ICA = arteria carotis interna; MCA = arteria cerebri media; VA = arteria vertebralis; Muu, ant. = muu anteriorisen aivoverenkierron valtimo; Muu, post. = muu posteriorisen aivoverenkierron valtimo.

	Aivovaltimoiden vasospasmi			
	Ei		Kyllä	
	n	%	n	%
ACoA	104	32.1	31	34.4
ACoP	27	8.3	5	5.6
BA	23	7.1	5	5.6
ICA	36	11.1	11	12.2
MCA	85	26.2	25	27.8
Muu, ant.	29	9.0	6	6.7

Muu, post.	14	4.3	4	4.4
Muu	2	0.6	0	0.0
VA	3	0.9	1	1.1
Puuttuu	1	0.3	2	2.2

Verenvuodon vaikeusasteen arviointi löytyi merkinnöistä 399:llä potilaalla. Kliiniseen aivovaltimoiden vasospasmiin sairastumattomista 5:n (1,6 %) potilaan vuoto oli vaikeusasteeltaan Fisher-asteikolla 1, 35:n (11,2 %) potilaan vuoto oli vaikeusasteeltaan 2, 87:n (27,8 %) potilaan vuoto oli vaikeusasteeltaan 3, 186:n (59,4 %) potilaan vuoto oli vaikeusasteeltaan 4. Kliiniseen aivovaltimoiden vasospasmiin sairastuneista 1:n (1,2 %) potilaan vuoto oli vaikeusasteeltaan Fisher-asteikolla 1, 4:n (4,7 %) potilaan vuoto oli vaikeusasteeltaan 2, 28:n (32,6 %) potilaan vuoto oli vaikeusasteeltaan 3, 53:n (61,6 %) potilaan vuoto oli vaikeusasteeltaan 4. Verenvuodon vaikeusasteen suhteen aivovaltimoiden vasospasmiin sairastuneet eivät poikenneet tilastollisesti siihen sairastumattomista (p-arvoja ei ilmoiteta). (Taulukko 9)

Varhaista kliinistä tilannetta oli arvioitu 412:lla potilaalla. Kliiniseen aivovaltimoiden vasospasmiin sairastumattomista 28:n (8,7 %) potilaan varhainen kliininen tilanne oli Hunt & Hess -asteikolla 1, 118:n (36,5 %) 2, 79:n (24,5 %) 3, 52:n (16,1 %) 4 ja 46:n (14,2 %) 5. Kliiniseen aivovaltimoiden vasospasmiin sairastuneista 5:n (5,6 %) potilaan varhainen kliininen tilanne oli Hunt & Hess -asteikolla 1, 33:n (37,1 %) 2, 26:n (29,2 %) 3, 12:n (13,5 %) 4 ja 13:n (14,6 %) 5. Varhaisen kliinisen tilanteen suhteen aivovaltimoiden vasospasmiin sairastuneet eivät poikenneet tilastollisesti siihen sairastumattomista (p-arvoja ei ilmoiteta). (Taulukko 9)

Taulukko 8 Lukinkalvonalaiseen verenvuotoon sairastuneiden vuodon rajuus ja varhainen kliininen tilanne ryhmittäin.

Aivovaltimoiden vasospasmi					
		Ei		Kyllä	
		n	%	n	%
Fisher	1	5	1.6	1	1.2

	2	35	11.2	4	4.7
	3	87	27.8	28	32.6
	4	186	59.4	53	61.6
Hunt & Hess	1	28	8.7	5	5.6
	2	118	36.5	33	37.1
	3	79	24.5	26	29.2
	4	52	16.1	12	13.5
	5	46	14.2	13	14.6

3.2 Potilaiden toipuminen

Sairaalassa oloaika oli kliiniseen aivoaltimoiden vasospasmiin sairastumattomilla 9 vuorokautta (kvartiiliväli 7 vrk) ja sairastuneilla 16 vuorokautta (kvartiiliväli 9 vrk) (p 0,000). Tehohoitoaika oli sairastumattomilla 5 vuorokautta (kvartiiliväli 5 vrk) ja sairastuneilla 12,5 vuorokautta (kvartiiliväli 9 vrk) (p 0,000). Toipuminen Glasgow Outcome Scale –pisteytyksellä arvioituna oli kliiniseen aivoaltimoiden vasospasmiin sairastumattomilla 4 (kvartiiliväli 2) ja sairastuneilla 3 (kvartiiliväli 1) (p 0,035). Toipuminen Rankin-asteikolla arvioituna kliiniseen aivoaltimoiden vasospasmiin sairastumattomilla 3 (kvartiiliväli 2) ja sairastuneilla 4 (kvartiiliväli 2) (p 0,012). Toipuminen Karnofsky Performance Score -asteikon mukaan oli kliiniseen vasospasmiin sairastumattomilla 60 (kvartiiliväli 30) ja sairastuneilla 50 (kvartiiliväli 30) (p 0,020). (Taulukko 9)

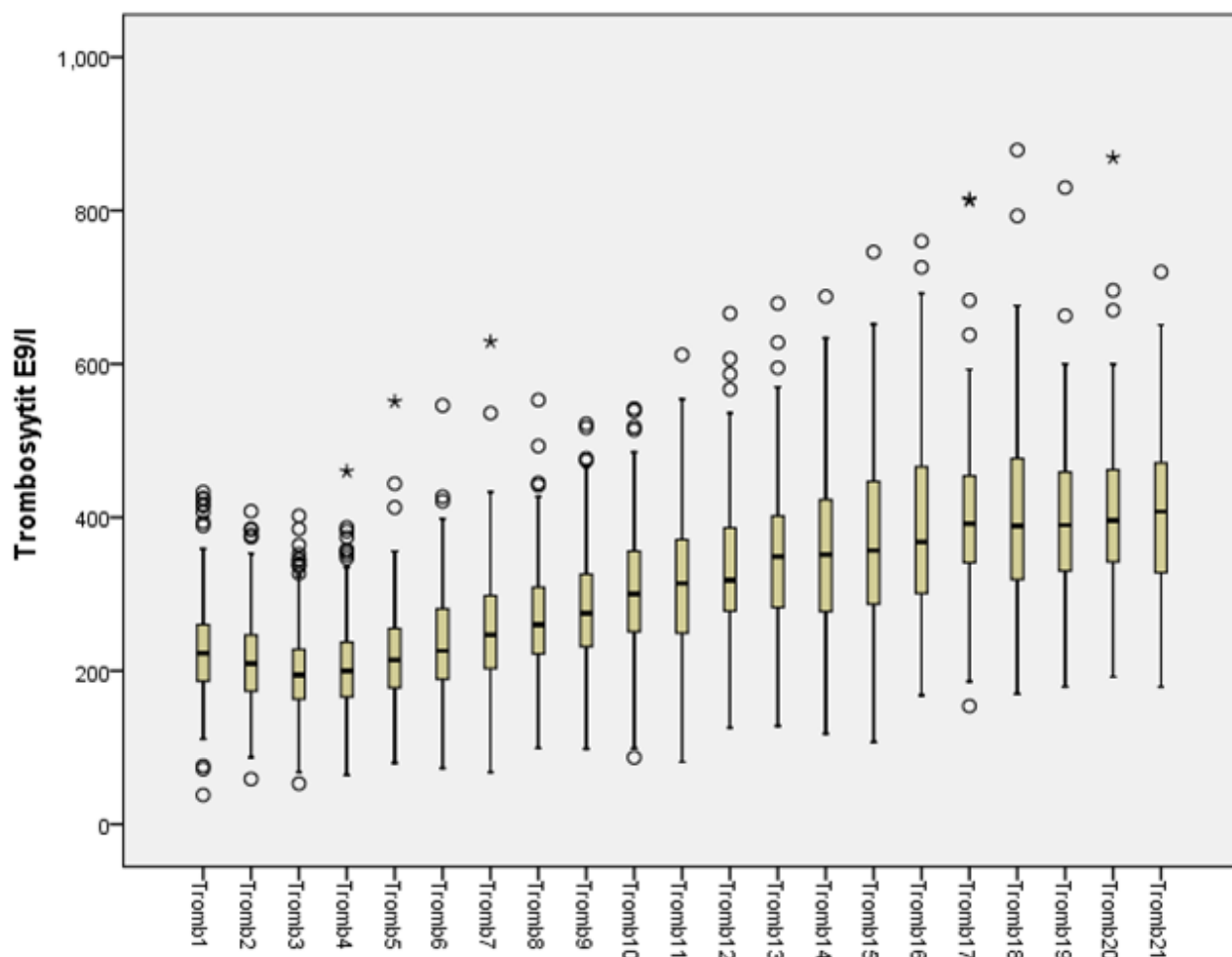
Taulukko 9 Lukinkalvonlaiseen verenvuotoon sairastuneiden potilaiden hoidon lopputulos ryhmittäin. IQR = interquartile range, kvartiiliväli. GOS:n ja Karnofsky:n:suhteen suurempi luku vastaa parempaa lopputulosta. Rankin:n suhteen tilanne on päinvastainen.

	Aivoaltimoiden vasospasmi				
	Ei		Kyllä		p-arvo
	Mediaani	IQR	Mediaani	IQR	
Sairaalassa oloaika (vrk)	9.0	7	16.0	9	0.000

Tehohoitoaika (vrk)	5.0	5	12.5	9	0.000
GOS	4	2	3	1	0.035
Rankin	3.0	2	4.0	2	0.012
Karnofsky	60.0	30	50.0	30	0.020

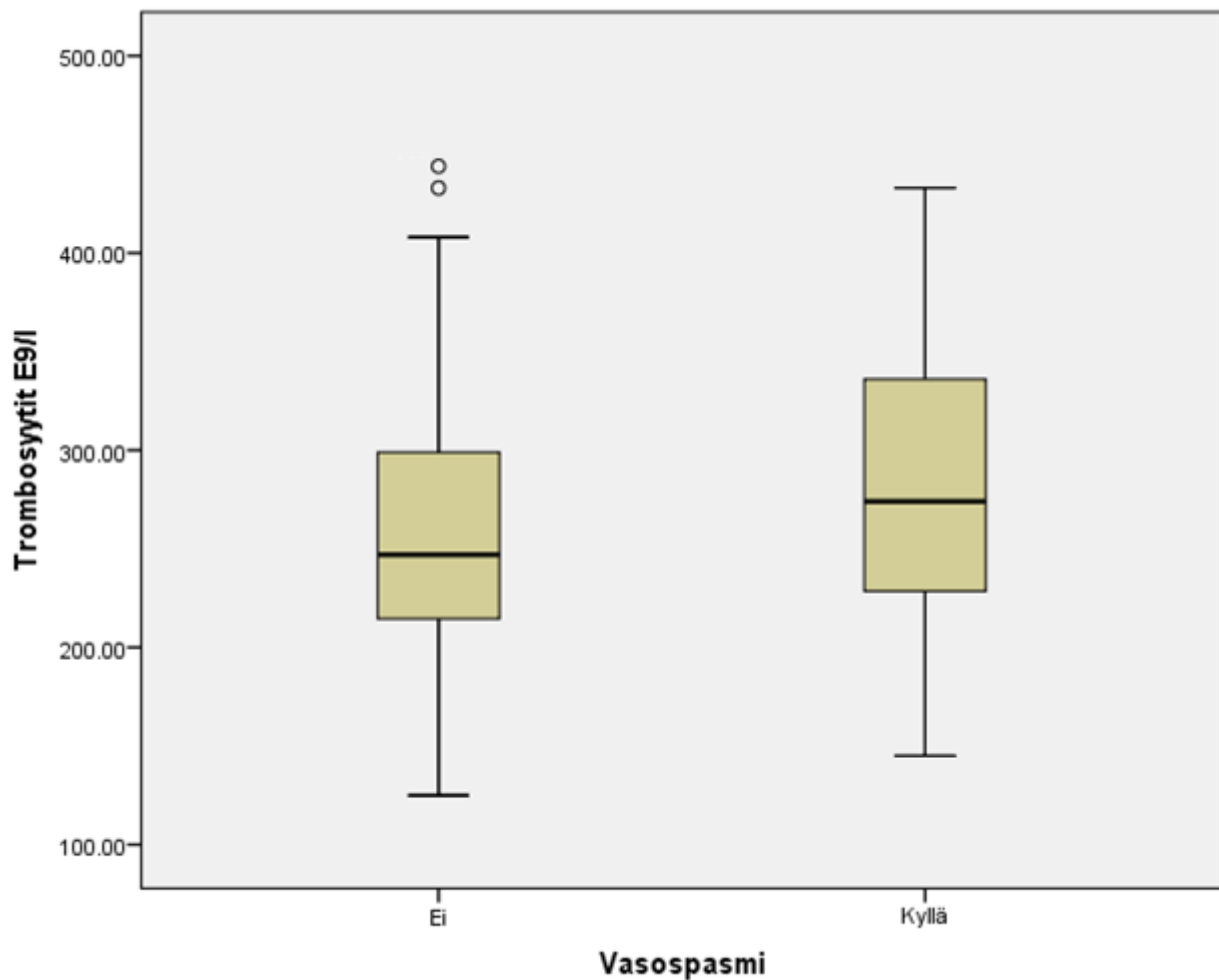
3.3 Verihiutaleiden määrän muuttuminen

Kaikkien tutkittujen potilaiden ensimmäisen hoitovuorokauden verihiutalemäärä oli 223 E9/l (kvartiiliväli 74). Sen jälkeen verihiutaleiden määrät laskivat ollen alimmillaan kolmantena hoitopäivänä, 194,5 E9/l (kvartiiliväli 66). Sitten määrät kääntyivät nousuun ollen tutkimusjakson loppuessa 407,5 E9/l (kvartiiliväli 148). (Kuva 1)



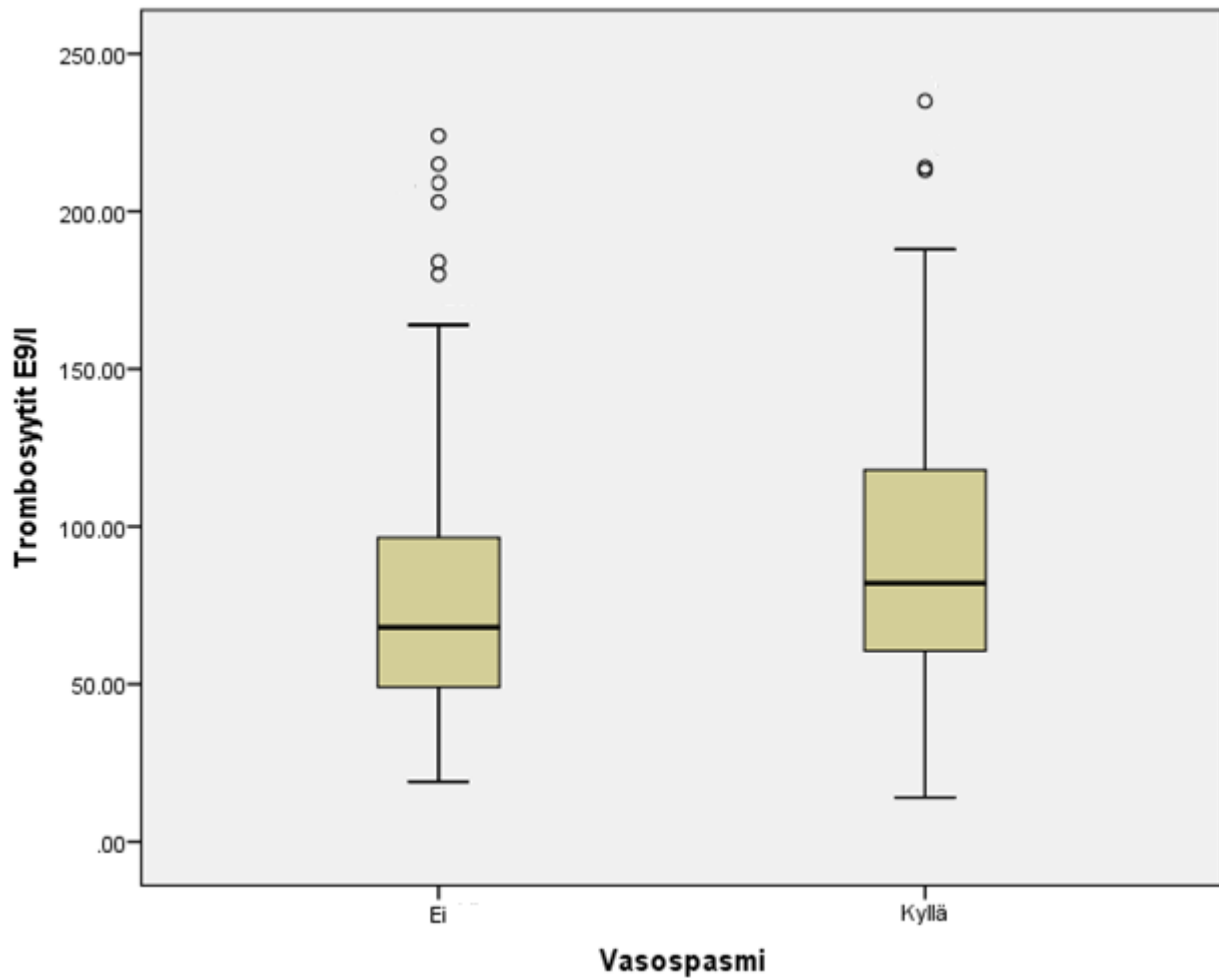
Kuva 1 Kaikkien potilaiden päivittäiset verihiutalemäärät.. Y-akselilla verihiutaleet yksikössä E9/l; x-akselilla hoitovuorokaudet siten, että Tromb1 vastaa ensimmäistä hoitovuorokautta, Tromb 2 toista jne.

Kun tarkasteltiin korkeinta valkoihtale määrää ensimmäisen 6-7 vuorokauden ajalta – edellyttäen, että potilaalta löytyy vähintään 6 verihiutalemittausta - aivovaltimoiden vasospasmiin sairastumattomien joukossa tämä oli 256,9 E9/l (keskihajonta 60,54 E9/l). Aivovaltimoiden vasospasmiin sairastuneiden joukossa tämä oli 282,46 E9/l (keskihajonta 73,68 E9/l) (p 0,000). (Kuva 2)



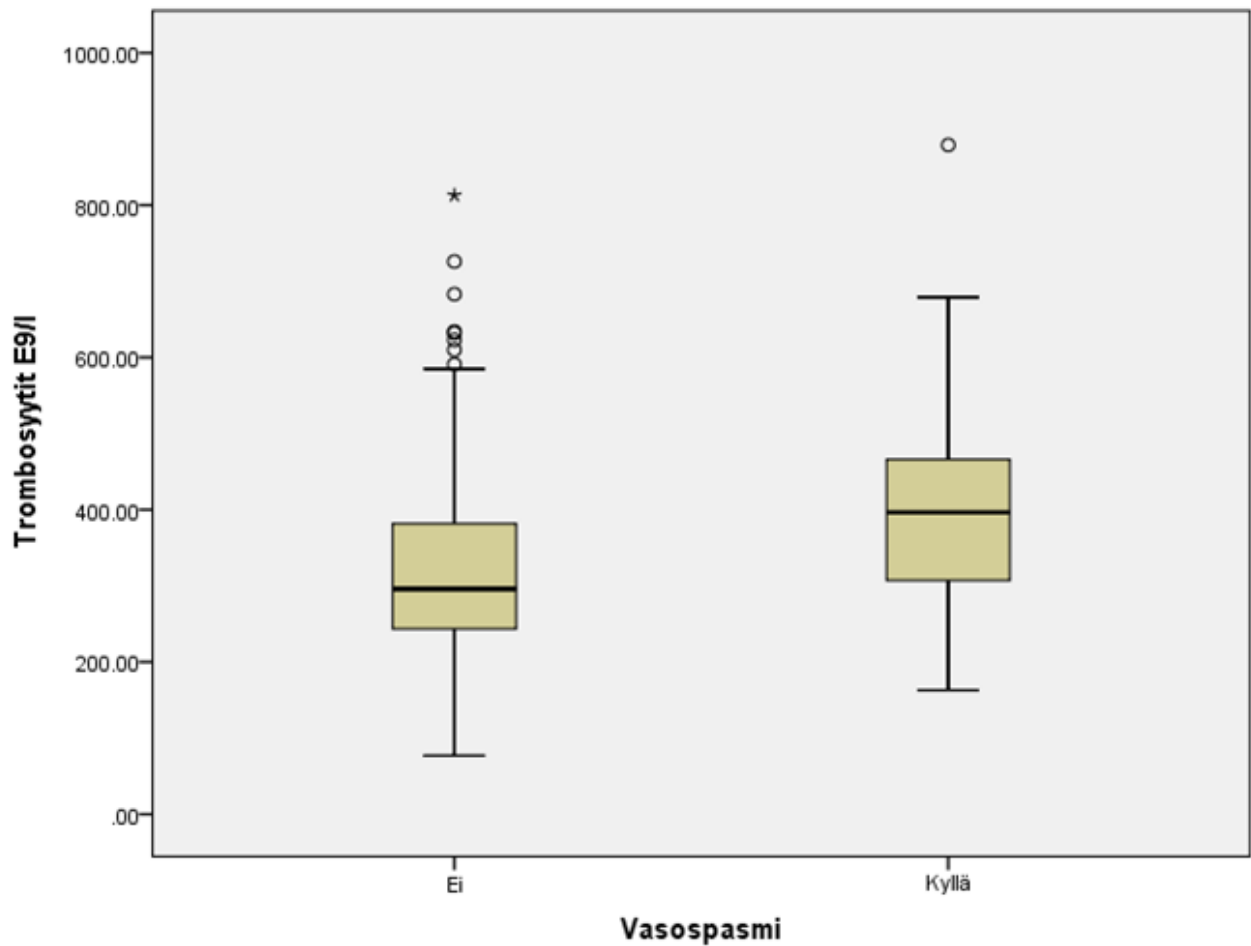
Kuva 2 Ensimmäisen 6-7 hoitovuorokauden suurin verihiutalemittaus ryhmittäin. Potilas on vertailussa mukana vain, jos tältä ajalta löytyy ainakin 6 verihiutalemittausta. Y-akselilla verihiutaleet yksikössä E9/l; x-akselilla vasospasmin suhteen terveet (n = 223) ja sairaat (n = 80).

Kun tarkasteltiin korkeimman ja matalimman verihiutalemäärän erotusta ensimmäisen 6-7 vuorokauden ajalta – edellyttäen, että potilaalta löytyy vähintään 6 verihiutalemittausta – aivovaltimoiden vasospasmiin sairastumattomilla erotus oli 68 E9/l (kvartiiliväli 48 E9/l). Aivovaltimoiden vasospasmiin sairastuneiden pienimmän ja suurimman verihiutalepitoisuuden erotus oli 82 E9/l (kvartiiliväli 57,75 E9/l) (p 0,004). (Kuva 3)



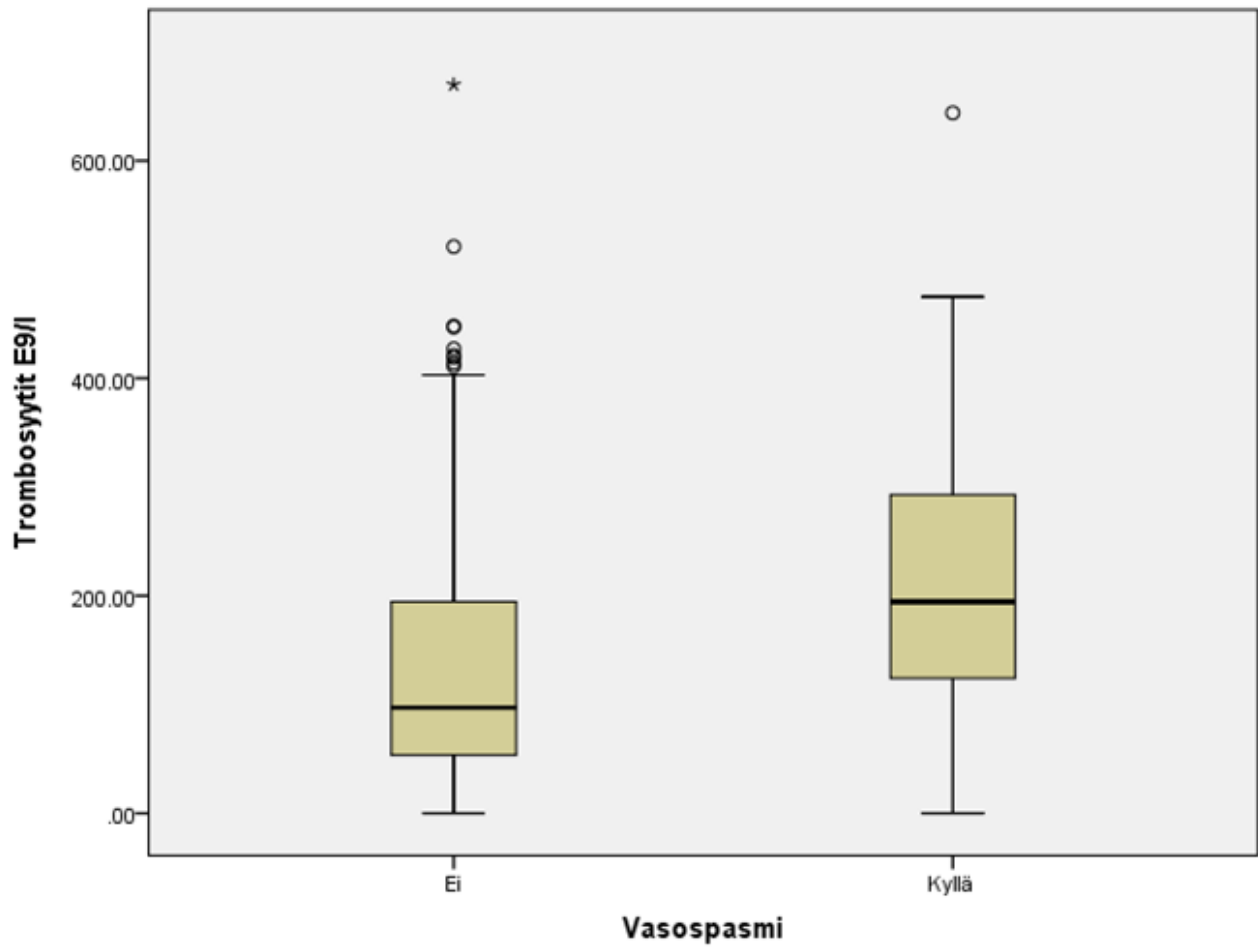
Kuva 3 Ensimmäisen 6:n tai 7:n hoitovuorokauden korkeimman ja matalimman verihiutalemäärän verihiutalemittauksen erotus ryhmittäin. Potilas on vertailussa mukana vain, jos tältä ajalta löytyy ainakin 6 verihiutalemittausta. Y-akselilla verihiutaleet yksikössä E9/l; x-akselilla vasospasmin suhteen terveet (n = 223) ja sairaat (n = 80).

Kun tarkasteltiin korkeinta verihiutalemäärää koko sairaalajakson ajalta, aivovaltimoiden vasospasmiin sairastumattomien joukossa tämä oli 317,40 E9/l (keskihajonta 114,03 E9/l). Aivovaltimoiden vasospasmiin sairastuneiden joukossa tämä oli 397,31 E9/l (keskihajonta 124,68 E9/l) ($p = 0,000$). (Kuva 4)



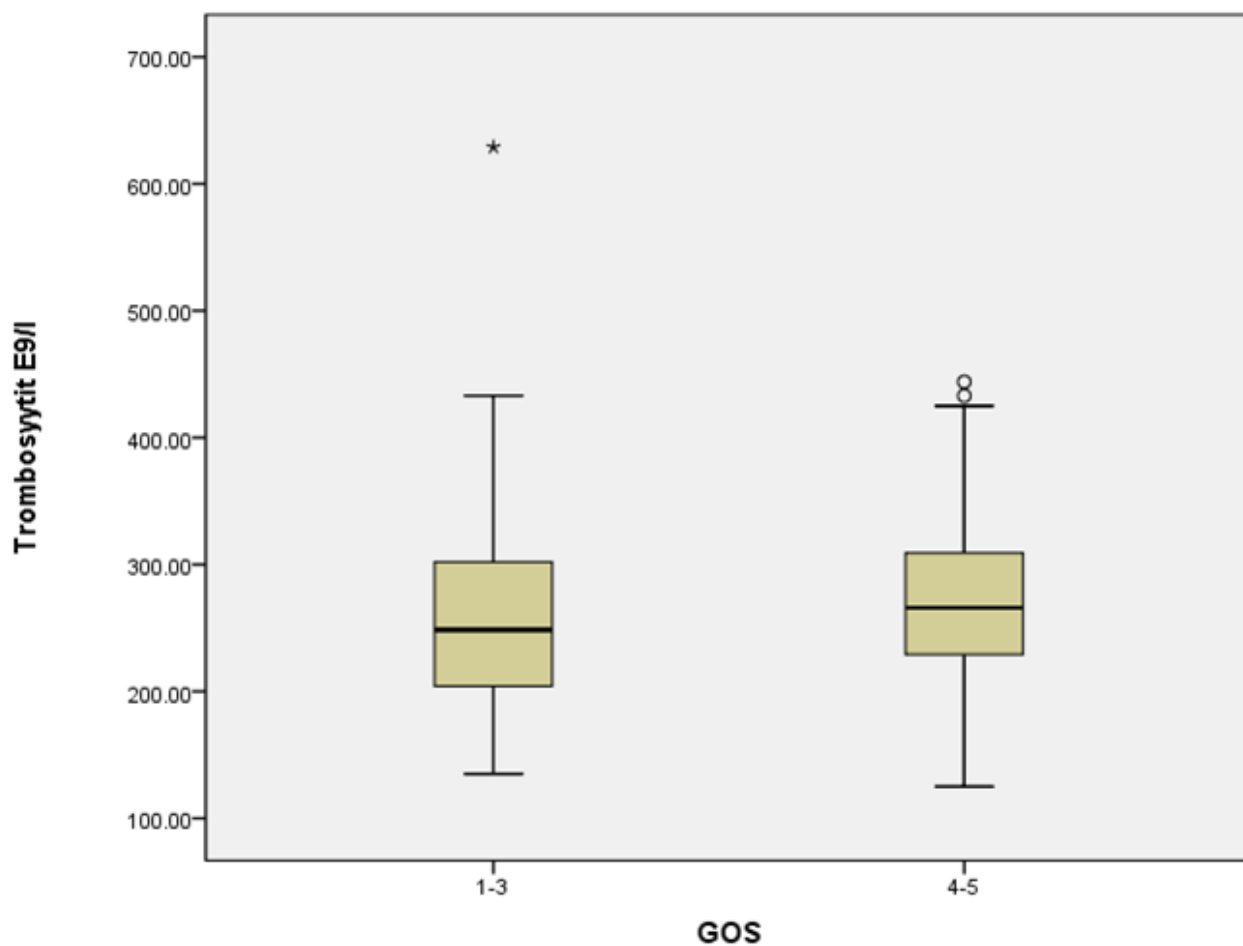
Kuva 4. Koko sairaalajakson suurin verihiutalemäärä ryhmittäin. Y-akselilla verihiutaleet yksikössä E9/l; x-akselilla vasospasmin suhteen terveet ($n = 324$) ja sairaat ($n = 90$).

Koko sairaalajakson matalimman ja korkeimman valkoihtalemäärän erotus on aivovaltimoiden vasospasmiin sairastumattomilla 97,00 E9/l (kvartiiliväli 142,00). Aivovaltimoiden vasospasmiin sairastuneiden erotus on 194,50 E9/l (kvartiiliväli 169,50 E9/l) (p 0,000). (Kuva 5)



Kuva 5 Koko sairaalajakson suurimman ja pienimmän verihiutalemäärän erotus ryhmittäin. Y-akselilla verihiutaleet yksikössä E9/l; x-akselilla vasospasmin suhteen terveet (n = 324) ja sairaat (n = 90).

Kun tarkasteltiin korkeinta valkoiutalemäärää ensimmäisen 6-7 vuorokauden ajalta – edellyttäen, että potilaalta löytyy vähintään 6 verihiutalemittaus – Glasgow Outcome Scale -asteikon mukaisesti hyvin toipuneiden (4-5 pistettä) joukossa tämä oli 266,00 E9/l (kvartiiliväli 83,00 E9/l). Huonosti toipuneiden joukossa tämä oli 248,50 E9/l (kvartiiliväli 98,00 E9/l) (p 0,035). (Kuva 6)



Kuva 6 Ensimmäisen 6-7 hoitovuorokauden suurin verihiutalemittaus ryhmittäin. Potilas on vertailussa mukana vain, jos tältä ajalta löytyy ainakin 6 verihiutalemittaus. Y-akselilla verihiutaleet yksikössä E9/l; x-akselilla Glasgow Outcome Scale -asteikon mukaisesti huonosti (1-3 pistettä, n = 209) ja hyvin (4-5 pistettä, n = 200) toipuneet.

4 POHDINTA

Selvityksessä lukinkalvon alaisen verenvuodon jälkeen kliiniseen aivovaltimoiden vasospasmiin sairastuneilla potilailla oli korkeampia verihiutalemääriä kuin vasospasmiin sairastumattomilla. Sairaalahajon aikana verihiutalemäärät vaihtelivat myös enemmän vasospasmiin sairastuneilla potilailla.

Lukinkalvon alaisen verenvuodon jälkeen verihiutalemäärät aluksi laskivat, saavuttivat alhaisimman määrät muutaman päivän kuluttua vuodosta ja kääntyivät sen jälkeen nousuun. Tämä havainto oli yhdenmukainen aikaisempien raporttien kanssa (8, 9, 10, 11).

Tilastollisesti merkitsevä yhteys havaittiin aivovaltimoiden vasospasmin esiintyvyyden ja sairaalahajon suurimman verihiutalemäärän välillä. Vasospasmiin sairastuneiden joukossa verihiutaleiden suurin arvo oli keskimäärin sairastumattomia korkeampi. Tämä yhteys säilyi hiukan heikompana myös silloin, kun tarkasteltiin vain niitä potilaita, joiden sairaalahajon kesti 6-7 päivää ja joista oli vähintään 6 verihiutalemittausta.

Edellä mainittujen tulosten kanssa poikkeava tulos oli, että korkeimmat verihiutalemäärät hoitohajon alussa liittyvät parempaan lopputulokseen kaikkien tutkimuksessa käytettyjen arviointipisteitysten.

Mikään tutkitusta riskitekijästä ei altistanut kliiniselle aivovaltimoiden vasospasmille. Tupakoinnin suhteen tämä eroaa aiemmasta tutkimusnäytöstä. (16, 17)

Suurin sekoittava tekijä verihiutalemäärien vertailussa oli se, että aivovaltimoiden vasospasmin esiintymiseen liittyi pidentynyt sairaalahajon. 7. hoitovuorokautena potilaita on jäljellä enää 266; 14. hoitovuorokautena 114; 21. hoitovuorokautena vain 44. Erityisen vähän pitkään hoidettujen joukossa oli vasospasmiin sairastumattomia (7. hoitovuorokautena 184 potilasta, 14. hoitovuorokautena 54, 21. hoitovuorokautena 20). Koska verihiutalemäärien muutos oli kolmen

ensimmäisen hoitopäivän jälkeen noususuhdanteinen, pitempi sairaalajakso antoi keskimäärin suurempia verihiutalemääriä ja tällöin saattoi syntyä vääränlainen yhteys verihiutaleiden nousun ja aivovaltimoiden vasospasmin esiintymisen välillä. Tämän hallintakeinona – ryhmiä vertailtaessa – tarkasteltavaa aikajaksoa lyhennettiin koskemaan hoitopäiviä 1 - 6 (7) päivään, sillä edellytyksellä, että potilaasta oli saatavilla vähintään kuusi päivittäistä verihiutalemittausta. Tällöin kuitenkin suljettiin pois sekä terveimmät, alle viikossa kotiuneet potilaat että sairaimmat, elinluovuttajiksi teho-osastolle sisäännotetut potilaat. Tutkimustulosten tulkinnassa on myös olennaista muistaa, että koska tutkimus suoritettiin takautuvasti, verihiutalemittaukset ovat olleet saatavilla vain sairaalajakson ajalta. Näistä tekijöistä johtuen potilaiden keskinäinen vertailu on vaikeaa.

Aivovaltimoiden vasospasmi on terminä epätarkka ja riippuen tutkimuksesta tai lähteestä tarkoittaa eri ilmiöitä. Niikawan tutkimusryhmä määritteli vasospasmin tilaksi, jossa potilaalle kehittyi sekavuuden ja tajunnantason laskun jälkeen motorinen ja kielellinen vajavuus. Vasospasmi diagnosoitiin kliinisesti ilman kuvantamista, jolloin varsinainen aivovaltimoiden supistus jäi näkemättä. Vielä tärkeämpää on kuitenkin se, ettei vasospasmia pystytty erottamaan luotettavasti muista samanlaisia oireita aiheuttavista tiloista, kuten aivo-selkäydinnesteen kiertohäiriöstä tai toimenpidekomplikaatioista. Tämän vuoksi tutkimuksen tekijät jättivät potilasaineistostaan pois vakavimmat vuototapaukset (Hunt & Kosnik luokat 4 ja 5) – perustellen, että näiden potilaiden oireet ovat usein peräisin muista syistä kuin vasospasmi ja siten vaikeasti erotettavissa.

Hirashiman tutkimusryhmän oireinen vasospasmi todettiin ensisijaisesti kliinisesti ja määriteltiin merkittäväksi tilapäiseksi tai pysyväksi neurologiseksi häiriöksi, kuten toispuoleinen lihasheikkous tai kielellinen häiriö. Lisäksi kaikkia potilaita seulottiin aivojen Doppler-ultraäänitutkimuksella. Kun virtausnopeus oli yli 150 cm/s tai kun ilmaantui oireita, tulos vahvistettiin digitaalisella subtraktioangiografialla (DSA).

Schebeschin tutkimusryhmän vasospasmin määritelmä vastasi eniten nykyaikaista viivästyneen aivoiskemian määritelmää. Vasospasmi ja viivästyneen aivoiskemian kaltainen käsite, viivästynyt iskeeminen neurologinen häiriö (delayed ischaemic neurological deficit, DIND) määriteltiin paikallisiksi neurologisiksi oireiksi tai tajunnantason laskuksi. Diagnoosi oli kliininen, mutta saattoi olla varmennettu tietokonetomografia-kuvauksella. Diagnoosia ei annettu, jos potilailla esiintyi muita häiriötä selittäviä tekijöitä, kuten uusintavuoto, aivo-selkäydinnesteen kiertohäiriö,

Aggarwal ym. totesivat oireisen vasospasmin sekä kliinisin että radiologisin menetelmin. Vasospasmi diagnosoitiin, kun potilaan tila täytti seuraavat kriteerit: 1) potilaalla todettiin sekavuutta ja/tai tajunnantason laskua, jota mahdollisesti esiintyi paikallisten neurologisten oireiden yhteydessä; 2) pään tietokonetomografia-kuvaus sulki pois muut neurologisen tilan laskun selittävät tekijät – esimerkiksi aivo-selkäydinnesteen kiertohäiriö, aivojen sisäinen verenvuoto tai paikallinen aivoturvotus; 3) ei muita selittäviä tekijöitä, kuten elektrolyyttihäiriö, hapenpuute tai epileptinen kohtaus; sekä 4) vasospasmi varmistettiin aivojen Doppler-ultraäänitutkimuksella, jolloin vasospasmi määriteltiin tilanteeksi, jossa minkä tahansa aivojen verisuonen virtausnopeudeksi havaittiin yli 120 cm/s.

Jotta aiheesta julkaistut tutkimustulokset olisivat tulevaisuudessa mahdollisimman vertailukelpoiset, on ilmiöstä olennaista käyttää yhtenäistä määritelmää aivovaltimoiden vasospasmille ja viivätyneelle aivoiskemialle. Vergouwen ym. (18) ehdottivat viivästyneen aivoiskemian määritelmäksi seuraavaa: paikallisen neurologisen häiriön ilmaantuminen (esim. toispuoleinen lihasheikkous, puhumisen häiriö, liiketoimintojen häiriö, näkökentänpuutos tai neglect) tai ainakin kahden Glasgow Coma Scale (GCS) -pisteen lasku. Tämän neurologisen puutosoireen on kestettävä ainakin yhden tunnin ajan. Oire ei saa ilmaantua välittömästi pullistuman sulkemisen jälkeen, eikä saa liittyä muihin kliinisesti, kuvantamisella (tietokonetomografia tai magneettiresonanssikuvaus) tai laboratoriotestein havaittavissa oleviin aiheuttajiin. Viivästyneen aivoiskemian aiheuttama kuvantamisessa näkyvä aivokudoksen kuolio määriteltiin seuraavasti: tietokonetomografiassa tai magneettiresonanssikuvauksessa näkyvä kuolio, joka on nähty kuuden viikon sisällä vuodosta tai enintään kuusi viikkoa ennen kuolemaa tai ruumiinavauksessa näkyvä muutos. Kuolio ei saa liittyä muihin aiheuttajiin, kuten pullistuman suonensisäiseen hoitoon tai puristimen laittoon.

Aivokudoksen sisäinen verenpurkauma tai aivokammiokatetrin aiheuttama kudoksen tiheyden pieneminen ei saa sekoittua varsinaiseen iskemian aiheuttamaan kuolioon. Tarkkoja viivästyneen aivoiskemian poissulkukriteereitä ei kuitenkaan annettu.

Zafar ym. (19) laajensivat taudin toteamisen kriteereitä sekä määrittelivät tarkat poissulkukriteerit (Taulukko 10). He lisäksi tutkivat kriteereiden eri arvioitsijoiden välistä toistettavuutta; 58:lla potilaalla ja 5:llä arvioitsijalla yleisen viivästyneen aivoiskemian toteamisen toistettavuudeksi saatiin 95,83 %. Yleisten käsitysten mukaan tämä vastaa tämän hetken parasta diagnostisten kriteereiden kirjoa.

Taulukko 10 Viivästyneen aivoiskemian ja viivästyneen aivoiskemian aiheuttaman aivokuolion diagnosoinnin kriteerit.

<p>Tyyppi I: Uusi paikallinen neurologinen häiriö, joka kestää ainakin tunnin ja joka havaitaan ainakin kahdessa eri kliinisessä tutkimuksessa; joka ei liity poissulkukriteereissä lueteltuihin tekijöihin.</p> <p>Tyyppi II: Ainakin kahden GCS-pisteen lasku neljän tunnin sisällä, joka kestää ainakin tunnin eikä liity poissulkukriteereissä lueteltuihin tekijöihin.</p>
<p>Viivästyneen aivoiskemian aiheuttaman kuolion radiologiseen toteamiseen riittää yksi seuraavista kriteereistä:</p> <p>a) Nähty >48 tuntia minkä tahansa kallonsisäisen toimenpiteen jälkeen ja puuttuu välissä otetuista kuvantamistutkimuksista</p> <p>b) Nähty >48 tuntia minkä tahansa kallonsisäisen toimenpiteen jälkeen ilman välissä otettua kuvantamistutkimusta. Tällöin muutoksen sijainti on kaukana toimenpiteen sijainnista, eikä muutoksen ajatella olla peräisin toimenpiteestä (esim. verisuonten varjoainetutkimuksen synnyttämä veritulppa)</p> <p>c) Nähty <48 tuntia kallonsisäisen toimenpiteen jälkeen vaikean vasospasmin yhteydessä</p> <p>d) Nähty <48 tuntia kallonsisäisen toimenpiteen jälkeen verenkierröllisesti toimenpidealueesta erillisessä alueella ja jonka ei ole ajateltu olevan toimenpiteen aiheuttama (esim. verisuonten varjoainekuvaus).</p>
<p>Viivästyneen aivoiskemian poissulkukriteerit:</p> <p>1) Uusintavuoto</p> <p>2) Kallonsisäisen paineen piikkimäinen nousu: tapahtuma hetkellä T on kallonsisäisen paineen poissulkema, jos kaksi tuntia ennen tai jälkeen hetken T aivojensisäinen paine saa arvon >20 mmHg ainakin kaksi kertaa</p>

3) Äkillinen hydrokefalus		
4) Äkillinen aineenvaihdunnallinen poikkeavuus*		
5) Uusi näyttö infektiosta. Kuume yksinään ei riitä poissulkukriteeriksi		
6) Kouristuskohaus (EEG:n varmentama)		
7) Muutos rauhoittavassa lääkityksessä, johon liittyy hetkellisiä kliinisiä oireita		
8) Neurokirurginen toimenpide enintään 24:n tuntia tapahtumaa edeltävästi ja jonka ajatellaan olevan tapahtuman aiheuttaja		
*Tarkempi määritelmä; seuraavien arvojen asettuminen seuraavien viitearvojen ulkopuolelle tai arvojen seuraavan suuruinen ja suuntainen muutos enintään 24 tuntia tapahtumaa edeltävästi:		
	Viitearvo	Suurin sallittu muutos
P-Natrium	130 - 155 mmol/l	10 mmol/l nousu tai lasku
P-Glukoosi	2,2 - 16,7 mmol/l	5,6 mmol/l nousu
P-Hemoglobiini	> 70 g/l	20 g/l lasku
PaO ₂	> 8 kPa	2,7 kPa lasku
fB-Leukosyytit	< 20 E9/l	10 E9/l nousu
P-Urea	< 21 mmol/l	7,1 mmol/l nousu

GCS = Glasgow Coma Scale; EEG = Elektroenkefalografia tai aivosähkökäyrä; PaO₂ = Valtimoveren happiasapaine.

Tämän tutkimuksen tulokset antavat viitettä siitä, että verihitaleilla saattaa olla merkitystä viivästyneen aivoiskemian kehityksessä. Eräs mahdollisuus on se, että suurentunut verihitaleiden määrä suurentaa verihitaleiden aktivoitumisen todennäköisyyttä suuremmissa supistuneissa valtimoissa. Aktivoituneet verihitaleet kulkeutuvat tämän jälkeen pienempiin suoniin aiheuttaen mikrotrombooseja. Verihitaleiden aktivaation todennäköisyyden suureneminen voi johtua muistakin syistä, kuten immuunipuolustusjärjestelmän kohtuuttomasta kiihtymisestä. Yhteyttä on syytä tutkia lisää. Koska aiemmat tutkimusryhmät – tämän tutkimuksen tekijät mukaan lukien – ovat verranneet verihitaleita käyttäen toisistaan poikkeavia aivovaltimoiden vasospasmin tai viivästyneen aivoiskemian oirekirjoja ja diagnoosikriteeristöjä, ei ole yllättävää, että tulokset ovat olleet ristiriitaisia. On olennaista, että tulevaisuuden tutkimustyö perustuu yhtenäisiin kriteereihin.

LÄHTEET

- 1) Päivi Tanskanen ja Tero Niskakangas (2014) Lukinkalvonalainen verenvuoto (SAV), Tehohoito-opas
- 2) Korja M, Lehto H, Juvela S, Kaprio J (2016) Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing smoking rates. *Neurology* 13;87(11):1118–23
- 3) Macdonald RL (2013) Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol* 10(1):44-58
- 4) Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH (2007) Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution. *Nat Clin Pract Neurol.* 3(5):256–63
- 5) Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G (1985) Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 16:562–572
- 6) Zemke D, Farooq MU, Mohammed Yahia A, Majid A (2007) Delayed ischemia after subarachnoid hemorrhage: result of vasospasm alone or a broader vasculopathy? *Vasc Med.* 12(3):243–9.
- 7) Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, Pasqualin A, Macdonald RL (2011) Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 42, 919–923
- 8) Niikawa S, Hara S, Ohe N, Miwa Y, Ohkuma A (1997) Correlation between Blood Parameters and Symptomatic Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage Patients. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 37, 881–885
- 9) Hirashima Y, Hamada H, Kurimoto M, Origasa H, Endo S (2005) Decrease in platelet count as an independent risk factor for symptomatic vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 102(5):882–7
- 10) Schebesch KM; Woertgen C; Brawanski A; Rothoerl RD (2007) A study of possible correlation between subarachnoid haemorrhage related vasospasm and the post-bleed blood platelet count chart in a Caucasian population. *Acta Neurochirurgica.* 149(4):387–91
- 11) Aggarwal A, Salunke P, Singh H, Gupta SK, Chhabra R, Singla N, Sachdeva AK (2013) Vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Thrombocytopenia a marker. *J Neurosci Rural Pract.* 4(3): 257–261.
- 12) Rosen DS, Macdonald RL (2005) Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care.* 2005;2(2):110–8
- 13) Jennett B, Bond M (1975) Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1;1(7905):480–4
- 14) Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH (1948) The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1(4), 634-656
- 15) Wilson JT, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UG, Muir KW, Bone I (2002) Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke.* 33(9):2243–6.

- 16) Lasner TM, Weil RJ, Riina HA, King JT Jr, Zager EL, Raps EC, Flamm ES (1997) Cigarette smoking-induced increase in the risk of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 87(3):381–4.
- 17) Inagawa T (2016) Risk Factors for Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of the Literature. *World Neurosurg.* 85:56-76.
- 18) Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdicks EF, Muizelaar JP, Mendelow AD, Juvela S, Yonas H, Terbrugge KG, Macdonald RL, Diringer MN, Broderick JP, Dreier JP, Roos YB (2010) Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* 41(10):2391–5
- 19) Zafar SF, Westover MB, Gaspard N, Gilmore EJ, Foreman BP, O'Connor KL, Rosenthal ES (2016) Interrater Agreement for Consensus Definitions of Delayed Ischemic Events After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Clin Neurophysiol.* 33(3):235–40